ITEM 300 : TUMEUR DU COL UTÉRIN

Anatomie physiologie :
- Muqueuse exocervicale = muqueuse pavimenteuse malpighienne
- Muqueuse endocervicale = muqueuse cylindrique, mucosécrétantes, avec cellules de réserve

La zone de jonction pavimento-cylindrique est **hormono-dépendante** (= localisation variable)
- Puberté/ grossesse / TH progestatif : réapparition physiologique de la muqueuse cylindrique sur l'exocol = ectropion
- Ménopause : La jonction pavimento-cylindrique se rétracte dans le canal endocervical
- **Ectropion** = réapparition physio de la muqueuse cylindrique sur l'exocol → surface dynamique, de régénération, active à partir de cellules de réserve sous forme de métaplasie malpighienne = **zone de transformation propice à l'infection HPV**

PHYSIOPATH

Histoire naturelle : apparition au niveau de la **zone de jonction pavimento-cylindrique**
- FdR principal = **infection à HPV de haut risque oncogène** : sans conséquence clinique, régresse dans 90% des cas
- Autres FDR : cofacteurs (↗ pathogénicité d'HPV, cf. plus-bas), absence de dépistage, condition sociale défavorisée

- **Lésions intra-épithéliales malpighiennes** : désorganisation architecturale & prolifération de cellules atypiques : lésion de bas grade (LSIL) / pré-invasive = haut grade (HSIL= probabilité de cancer invasif 30-50% à 30 ans, en **5 à 20 ans** ou plus rapidement si HPV-16). Augmentation de l'incidence et diminution de l'âge des patientes
- **Adénocarcinome *in situ*** (1% des lésions précancéreuses) : chez la femme de 25-30 ans, 90% HPV-induit (HPV 18 ++)
- **Cancer du col utérin** : franchissement de la lame basale par les cellules cancéreuses

PAPILLOMAVIRUS

HPV = virus à ADN à transmission directe par contact cutané ou muqueux (rapports sexuels, même protégé par un préservatif = IST), de 120 types différents (50 ont un tropisme génital)
- Infection très fréquente (80% des femmes, 90% de la population infectée au moins une fois), le plus souvent transitoire, régression spontanée en 1 à 2 ans (90% des cas) ; risque de lésion pré-cancéreuse en cas de persistance virale
- Infection fréquente au début de l'activité sexuelle (40-80% 2-5 ans après le premier rapport, chez les femmes < 20 ans)
- HPV à haut risque oncogène = 15 types concernés (**16++, 18++**, **31**, **33**, **35**, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82…) : à l'origine de **cancer du col** (retrouvé dans **99,7%** des cas, cause principale mais non-suffisante à elle seule), **ORL** (**oropharynx** et **amygdale**) de **l'anus**, du **pénis**, de la **vulve** et du **vagin**
- HPV à bas risque (**6, 11**…) : condylomes acuminés
- FdR d'infection à HPV : **Partenaires multiples, premiers rapports précoces, non-utilisation de préservatifs**.
- Co-facteurs (surrisque de cancer si HPV+): **tabac, immunodépression** (++VIH), **IST** autres, **multiparité**, **contraception orale** au long cours

➞ **Test HPV** : recherche de la présence d'ADN viral des HPV de haut risque (VPN proche de 100%)

Vaccination anti-HPV

= Vaccins préparés à partir de particules virales non infectantes (virus *like* particule L1)
- **Gardasil®** = vaccin tétravalent : HPV de haut risque 16 et 18 + HPV de bas risque 6 et 11
- **Gardasil 9®** = vaccin nonavalent : Gardasil® + sérotypes 31, 33, 45, 52, 58
- **Cervarix®** = vaccin bivalent : HPV de haut risque 16 et 18
- Indication :

. Vaccination de <u>toutes les filles et de tous les garçons</u> de 11 à 14 ans révolus (2 injections espacées de 6 à 13 mois), avec un rattrapage possible de 15 à 19 ans révolus (3 injections à M0, M2 et M6).

. Recommandée jusqu'à 26 ans pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (3 injections à M0, M2 et M6)

. Si enfant candidat à une transplantation d'organe solide : vaccination initiée dès 9 ans

. = Démarche individuelle

- Prévient 50% des lésions intra-épithéliales de haut grade et **70%** des cancers invasifs du col de l'utérus
- Prévention du condylome acuminé (HPV 6, 11) par le Gardasil®

➞ Taux de couverture en France très faible = **27,9 %** de schéma complet
- **Dépistage reste indispensable** (certains type HPV ne sont pas ciblés par la vaccination)

NÉOPLASIE INTRA-ÉPITHÉLIALE CERVICALE

= **Lésion précancéreuse asymptomatique** : anomalie de l'épithélium pavimenteux, naissant à la zone de jonction entre épithélium pavimenteux (exocol) et cylindrique (endocol), particulièrement fragile aux infections par HPV
- Le délai moyen entre la contamination HPV et la survenue d'une néoplasie intra-cervicale est de **10 à 12 ans**

Dépistage

= Dépistage de masse indiqué chez **toutes les femmes** (réalisé par 60% des femmes seulement)
➝ 1er FCU pour analyse cytologique **à 25 ans**, contrôlé **à 1 an** puis réalisé **tous les 3 ans** jusqu'à **30 ans**,
➝ Puis **test HPV tous les 5 ans** jusqu'à **65 ans** (examen clinque annuel par spéculum entre 2 dépistages)
- Dépistage possible pendant la grossesse
- Dépistage individuel si :
. VIH (dépistage annuel ou biannuel si immunodéficience sévère)
. Traitement immunosuppresseur (dépistage annuel)
. Exposition au diéthylstilbestrol (frottis annuel du col & du vagin, y compris > 65 ans ou si hystérectomie)

Test HPV-HR (*HAS 2019*)

Indiqué 3 ans après le dernier FCU normal à partir de 30 ans, sur frottis ou sur auto-prélèvement vaginal
- Si **négatif** : prochain test HPV à **5 ans**
- Si **positif** = **examen cytologique réflexe**
. Si **ASC-US+ = colposcopie**
. Si résultat négatif = **test HPV-HR à 1 an** ➝ Si **négatif = Test HPV-HR à 5 ans**
➝ SI **positif = colposcopie**

Frottic cervico-utérin (FCU

Frottis cervico-utérin (FCU) : méthode de référence pour le dépistage,
- Très spécifique (> 95%) mais peu sensible (50-80%, notamment pour les lésions glandulaires) : répétition dans le temps pour une bonne efficacité diagnostique (longue période précancéreuse)
➝ Sa réalisation diminue de **90%** le risque de cancer
➝ Le FCU est un examen de dépistage : corrélation imparfaite avec les résultats histologiques

Méthode

= **Spatule d'Ayre** pour l'exocol et **cytobrosse** pour l'endocol (ou **endobrosse** si jonction squamo-cylindrique endocervicale) : en dehors des règles, en l'absence d'infection, à distance d'un rapport sexuel (48h), avant le TV, après pose d'un spéculum sans lubrifiant
- **Frottis en phase liquide (recommandé)** : récupération de la quasi-totalité des cellules, recherche d'HPV ou d'autre pathogène possible sur le même prélèvement, mais coût plus élevé
➝ Qualité du prélèvement : aucune valeur si ne comporte pas de **cellules glandulaires**

Résultat

Classification de Bethesda : **ininterprétable** (à refaire à 3-6 mois), **normal** / **inflammatoire** (= normal : frottis à 3 ans sauf 1er frottis = à 1 an) ou **anormal** :
<u>*Cellules malpighiennes*</u> :
- **ASC-US** (3-5%) : atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée
- **ASC-H** (rare) : signification indéterminée mais plus inquiétant (40% de haut grade)
- **LSIL** (ou **LIEBG** : 2%) : lésion intra-épithéliale de bas grade
- **HSIL** (ou **LIEHG** : 0,5%) : lésion intra-épithéliale de haut grande (40% d'évolution en cancer)
- Lésion malpighienne faisant suspecter une invasion
<u>*Cellules glandulaires*</u> :
- **AGC** : atypie des cellules glandulaires, endocervicales ou endométriales
- Atypie des cellules glandulaires / endocervicales évocatrices d'un processus néoplasique
- Adénocarcinome endocervical in situ
- Adénocarcinome (ADK) endocervical, endométrial, extra-utérin ou sans autre précision (AIS)

CAT

ASC-US

= Frottis indéterminé : normal dans 90% des cas, mais lésion intra-épithéliale dans **10%** des cas
- **Recherche d'HPV à haut risque** ou double immunomarquage p16/Ki67 :
. Si HPV-/ immunomarquage- : VPN proche de 100% ➝ reprise du **FCU** à 3 ans
. Si HPV+/immunomarquage+ : réalisation d'une **colposcopie ± biopsies**

AGC

Si <45 ans : **Test HPV, colposcopie si test+** avec curetage endocervical, contrôle FCU à 3 ans si HPV-
Si >45 ans : exploration utérine (écho pelvienne et biopsie endométriale + test HPV)

LSIL

= Dysplasie de bas grade : 2/3 disparaissent spontanément
- **Colposcopie d'emblée** (< 6 mois)
- Ou **double immunomarquage p16-Ki67 et colposcopie si test positif**

HSIL ou ASC-H

- **Colposcopie immédiate** (< 6 mois) avec **biopsie d'emblée**
Idem si : - lésion malpighienne faisant suspecter une invasion,
- atypie des cellules glandulaires / endocervicales évocatrices d'un processus néoplasique
- adénocarcinome endocervical in situ

ADK

➝ **Colposcopie immédiate** (< 6 mois) avec **curetage endocervical**

Diagnostic	**Colposcopie**	- Examen du col à la **loupe binoculaire**, en 1°partie de cycle idéalement (col ouvert) - Observation **sans préparation** : faible grossissement, +/- filtre vert (visualisation des vaisseaux) - **Test à l'acide acétique** (3-5%) : œdème tissulaire & coagulation des protéines cellulaires : blanchiment de l'épithélium malpighien **anormal** (excès de protéines) et de la **jonction pavimento-cylindrique** - **Application de lugol** = **test de Schiller** : coloration brunâtre de l'épithélium pavimenteux de l'exocol (riche en glycogène), alors qu'une lésion intra-épithéliale ne sera pas colorée (iodonégative, jaune) - **Biopsie des zones suspectes** (zones acidophiles et iodonégatives) + schéma daté-signé ➙ Aucune valeur si ne visualise pas la zone de jonction : - **FCU LIEHG** et zone de jonction non vue à la colposcopie ➙ **conisation** à but diagnostique - **FCU LIEBG/ASC-US** et zone de jonction non vue à la colposcopie ➙ **contrôle du FCU** à 6 mois
		Indications : . **Atypie glandulaire** (d'emblée) : endocervicale, endométriale ou ADK endocervical . **Atypie pavimenteuse** : **ASC-H** ou **HSIL** (d'emblée), **LSIL** ou **ASC-US/AGC** avec **HPV+**
PEC	**LSIL**	- **Surveillance par FCU** et **colposcopie** tous les **6 à 9 mois** : disparition spontanée dans 2/3 des cas en 2 ans - **TTT si lésion persistante** > 18 mois (ou si surveillance difficile) : privilégier la **vaporisation au laser** (aucune analyse histologique, mais diminue morbidité obstétricale) à la **résection à l'anse diathermique**
	HSIL	**Conisation** = **exérèse chirurgicale**, généralement **à l'anse diathermique** - Examen histologique : limites d'exérèses endo- et exocervicale ➙ découverte possible d'un cancer
	AIS	- **Conisation profonde + curetage endocervical +/- hystérectomie** (multifocal dans 15% des cas)
	Pronostic	- **Guérison dans 90%** des cas quelle que soit la méthode de traitement - **Surveillance** : cytologie + HPV dans les 3 à 6 mois . Si normaux : surveillance à 6 mois-1 an puis tous les ans pendant 20 ans . Si anormaux : colposcopie à prévoir

AUTRES LÉSIONS BÉNIGNES DU COL

Cervicite	SF	- **Douleurs pelviennes** (à la mobilisation utérine), **métrorragies post-coïtales**, **leucorrhées louches** voire malodorantes
	SC	- **Muqueuse exocervicale rouge, inflammatoire**, **ectropion** saignant au contact - **Glaire cervicale louche** ➙ En cas d'ulcération indurée et fragile, voire de bourgeon irrégulière hémorragique : évoquer un **chancre syphilitique** ou une **tuberculose du col** ➙ biopsie
	TTT	- **Ovule antibiotique ou antiseptique local**, **antalgiques ou anti-inflammatoire**
Fibrome/polype fibreux accouché par le col	PC	- **Tumeur bégnine** de la cavité utérine, accouchée par le col - Plus volumineux que les polypes muqueux - Biopsie systématique : **pour éliminer un sarcome**
Polype		= **Tumeur muqueuse ± volumineuse** : saignements au contact, risque de **surinfection** - **Si femme ménopausée** : vérification de la cavité utérine en échographie ou en hystéroscopie à la recherche d'autres polypes.
	TTT	- **Exérèse au bistouri** ou **par plusieurs tours de spire** sous AL
	DD	- **Fibrome** ou **polype accouché par le col** : généralement plus volumineux
Endométriose cervicale		= **Îlots de tissu endométrial situés sous un épithélium malpighien normal** : généralement secondaire à des traumatismes ou des gestes thérapeutiques cervicaux réalisés trop près des règles
	C	- **Microhémorragies cervicales** en période prémenstruelle - Examen au spéculum : **tâches de « goudron » bleutées**

CANCER DU COL UTÉRIN

= 4e cancer de la femme dans le monde (6,6% des nouveaux cas de cancer soit 569 000/an, 7,5% des décès par cancer soit 311 000/ an), 12e en France (2920 cas/an, 1117 décès/an), incidence maximale à **48 ans**, âge de décès moyen 66 ans
- **Survie à 5 ans 63%** (91% si stade local, 58% si stade régional, 17% si métastatique)
- Histoire naturelle : infection cervicale persistante à HPV de haut risque → constitution d'une lésion intra-épithéliale cervicale au niveau de la jonction exo-endocol → rupture de la membrane basale : **invasion stromale** < 1mm (risque de dissémination nul), **micro-invasifs** < 5 mm (risque d'ADP : 5-6%) puis **cancer invasif vrai** (10-15 ans après la 1°transformation cellulaire)
- Extension surtout **locorégionale** et **lymphatique** vers les chaînes **iliaques externes**, **iliaques primitives** puis **lombo-aortique**, métastases viscérales (foie, poumons) très tardives

FdR

- **Infection persistante à HPV de haut risque** : facteur nécessaire (99% des cas), dont 70% d'HPV 16/18
- **Tabagisme** : 2ème facteur de risque
- FdR d'HPV : 1ers rapports sexuels précoces **< 17 ans** (risque x 2), partenaires sexuels multiples (≥ 2)
- **Immunodépression** (VIH, immunosuppresseur…)
- **Bas niveau socio-économique = Absence de dépistage** = FdR principal
- **Contraception oestroprogestative** (discuté)
- **Co-infection** à Chlamydia ou à herpès

→ Cancer non hormonodépendant

Histo

- **Carcinome épidermoïde** (80-90%) de **l'épithélium para-malpighien exocervical**
- **Adénocarcinome** (10-20%) de la **muqueuse cylindrique endocervicale** : pronostic plus sombre (ADP plus fréquentes)
- Autres : **carcinome adénosquameux** (carcinosarcome), **tumeur conjonctive** (sarcome), tumeurs neuro-endocrines, mélanome, lymphome, tumeurs 2nd

Diagnostic

SF

- Femme de **45 à 55 ans** généralement (âge médian 53 ans)
- **Asymptomatique** : dépistage par FCU ou sur colposcopie ou conisation d'un FCU à risque

→ 40% des femmes ne suivent pas le dépistage organisé
- **Métrorragie** : de sang rouge, peu abondantes, indolores, capricieuses, souvent **provoquées** (rapport sexuel…)
- **Pertes muco-purulentes** (infection associée) : **leucorrhées rosées**
- Forme avancée : **AEG, obstruction urétérale** (douleurs lombaires), **adénopathies,** douleurs pelviennes (**névralgie** crurale/obturatrice), **épreintes**/rectorragies/ténesmes, **dysurie**/hématurie/pollakiurie**, OMI**, dyspareunies **…**

SC

- Dans les formes **asymptomatiques :**
  . **TV normal**
  . **Speculum : col normal ou zone rouge** acidophile/iodonégative à biopsier
- Dans les formes **symptomatiques :**
  . **TV pathologique** : **induration**, **saignement au contact**, **indolore**
  . **Speculum : tumeur** bourgeonnante, friable ou ulcérée +/- nécrotique (aspect de cratère), saignant au contact, avec une base indurée
- Si **forme avancée** : recherche d'extension (+/- sous AG si nécessaire)
  . Déplissage des **parois vaginales** au spéculum
  . **TV** : volume et mobilité du co, souplesse des culs-de-sac vaginaux
  . **TR** : recherche d'infiltration des paramètres
  . **Toucher combiné** : évaluation de l'extension postérieure (cloison recto-vaginale)

Cas particuliers

- **Cancer de l'endocol** (diagnostic difficile) : col normal, ou gros, renflé « en barillet », saignement si expression du col entre les valves du spéculum
- **Cancer du col restant** après hystérectomie subtotale (contre-indiquée si portage d'HPV oncogène)
- **Cancer du col chez la femme enceinte** : métrorragies précoces, abondantes (parfois banalisées car métrorragies fréquentes pendant la grossesse) : **FCU pendant la grossesse si non-fait < 3 ans**

Histo

- **Colposcopie** (forme non visible à l'œil nu) : vaisseaux atypiques, zone très acidophile, iodo-négative
- **Biopsies orientées au spéculum** (si lésion visible) ou **sous colposcopie**
- Anapath de **pièce de conisation** si biopsie sous colposcopie non réalisable (zone de jonction pavimento-cylindrique non visualisable)

→ **PAS de FCU** si col macroscopiquement anormal **!** (faux négatifs fréquents)

Bilan d'extension

Indiqué si cancer infiltrant : évalue le volume tumoral, l'extension locale, ganglionnaire et à distance :
- **Clinique** (± **sous AG** au mieux) : **Spéculum et TV** (extension vaginale), **TR** (extension paramétriale et rectale)
- **IRM pelvienne et lombo-aortique** = examen de référence : évaluation précise du stade FIGO, extension aux paramètres, à la cloison vésico-vaginale et à la paroi rectale, ADP lombo-aortiques, dilatation urétéropyélique
- **PET-scanner** : en cas de tumeur **> 2 cm**
- **Cystoscopie** ou **rectoscopie :** si suspicion d'envahissement vésical ou rectal (notamment sur l'IRM)
- NFS, Ionogramme, bilan hépatique & rénal, **dépistage VIH**
- Marqueurs tumoraux : **SCC** (carcinome épidermoïde) ± **ACE** (ADK) (pas pour le diagnostic mais pour le suivi)
- Dépistage des autres tumeurs liées à HPV + **ADN HPV circulant** (pronostic & prédictif de réponse au TTT)

Cf. Classification FIGO (2018)
Formes **précoces** (FIGO≤IB2) : tumeur limitée au col, de faible volume
Stade **localement avancé** (FIGO IB3-IVA) : tumeur de gros volume / dépassant le col / avec atteinte ganglionnaire
Stade **métastatique** (FIGO IVB)

Prise en charge	**Facteurs pronostiques**	- **Type histologique** - **Emboles lymphovasculaires** - **Stade FIGO** (invasion du chorion, extension aux paramètres) - **Volume tumoral** - **Envahissement lymphonodal**
	Cancer micro-invasif (IA)	= 7% des cancers du col : femme jeune < 40 ans, diagnostic uniquement histologique, infraclinique **TTT chirurgical** : conisation / hystérectomie simple san geste ganglionnaire
	Stade IB1/2 (≤ 4 cm)	- Stadification ganglionnaire pelvienne (GG sentinelle / lymphadénectomie) - **Colpohystérectomie élargie** (+ 1/3 supérieur du vagin + paramètres) +/- annexectomie bilatérale - Possible curiethérapie du fond vaginal / radiothérapie pelvienne selon les cas - Préservation de la fertilité envisageable jusqu'au stade IB1 inclus
	IB3-IVA (> 4 cm)	- **Lymphadénectomie lomboaortique** : recherche d'atteinte ganglionnaire (sauf si GG fixant au TEP) - **Radiochimiothérapie** puis curiethérapie - Puis éventuelle **hystérectomie +/- élargie** si résidu tumoral (pas de chirurgie première)
	IVB	- **Chimiothérapie** +/- TTT locorégional par radiothérapie/chirurgie - **Soins de support** adaptés (douleurs chroniques intenses)
	Complications	- **Morbidité chirurgicale :** . Préopératoire : hémorragies sur plaie vésicale, urétrales ou digestives, TVP/EP . Post-opératoire : dysurie, sténoses urétérales, fistule vésicale ou urétérales 2nd, lymphocèle après chirurgie lympho-nodal - **Morbidité liée à la radiothérapie** : . Précoce : asthénie, troubles digestifs, cystite, rectite, réactions cutanées . Tardive : fibrose ou sclérose sous cutanée, fibrose pelvienne, sténose vaginale (dyspareunie), sténose urétérale +/- fistule, cystite, rectite, sigmoïdite, iléite …
	Suivi	- **Suivi clinique** tous les 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis 1/an ± **Frottis du dôme vaginal** à **6 mois**, **12 mois** puis **1/an** (ininterprétable en cas de radiothérapie) ➔ Aucun examen complémentaire systématique de suivi (parfois IRM/TEP/SCC) - Récidive le plus **souvent dans les 2 ans, mais 10 % après 5 ans**

Classification FIDO (2018), A TITRE INDICATIF	**Stade I : cancer strictement limité au col**		
	Stade IA	Cancer invasif identifié seulement au microscope et envahissement du stroma : profondeur maximum de 5 mm	
		IA1	Profondeur ≤ 3 mm, largeur ≤ 7 mm
		IA2	3 mm < profondeur ≤ 5 mm et largeur ≤ 7 mm
	Stade IB	Cancer clinique limité au col visible en macroscopie ou cancer microscopique de dimension supérieure au IA	
		IB1	T < 2 cm
		IB2	2 ≤ T < 4 cm
		IB3	T ≥ 4 cm
	Stade II : cancer étendu au-delà du col mais n'atteignant pas la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin		
	Stade IIA	Jusqu'aux deux tiers supérieurs du vagin	
		IIA1	T ≤ 4 cm
		IIA2	T > 4 cm
	Stade IIB	Paramètres proximaux	
	Cancer étendu jusqu'à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin (y compris hydronéphrose)		
	Stade IIIA	Atteinte vaginale jusqu'au tiers inférieur	
	Stade IIIB	Fixation à la paroi pelvienne (ou hydronéphrose ou rein muet)	
	Stade IIIC	**IIIC1**	Atteinte ganglionnaire pelvienne
		IIIC2	Atteinte ganglionnaire lombo-aortique
	Cancer étendu au-delà du petit bassin ou à la muqueuse vésicale et/ou rectale		
	Stade IVA	Organe adjacent (vessie, rectum) (sur biopsie et non imagerie)	
	Stade IVB	A distance	